

## МАРКЕРЫ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ ОСЛОЖНЕННЫХ И НЕОСЛОЖНЕННЫХ ФОРМАХ ГРИППА У ДЕТЕЙ

Н.А. Мироманова, А.М. Мироманов

Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия

### Markers of endothelial dysfunction in complicated and uncomplicated forms of influenza in children

N.A. Miromanova, A.M. Miromanov

Chita State Medical Academy, Chita, Russia

#### Резюме

**Цель исследования:** изучить маркеры активации эндотелия при осложненных и неосложненных формах гриппа у детей.

**Материалы и методы.** Методом твердофазного иммуноферментного анализа проведено исследование в сыворотке крови у 114 детей с неосложненным течением гриппа А H1N1pdm09 и у 87 детей с пневмонией, ассоциированной с вирусом гриппа А H1N1pdm09 некоторых маркеров, характеризующих дисфункцию эндотелия.

**Результаты исследования.** Установлено, что показатели нитрооксидпродуцирующей функции эндотелия, содержание эндотелина, антигена фактора фон Виллебранда и его функциональная активность в сыворотке крови у больных с нетяжелыми формами гриппа А H1N1pdm09 не отличаются от контрольных значений. Уровни эндотелина, метаболитов оксида азота, антигена фактора фон Виллебранда и его функциональная активность повышались у детей при развитии тяжелого и осложненного течения гриппа А H1N1pdm09, максимально увеличиваясь при тяжелых вирусно-бактериальных пневмониях.

**Заключение.** Развитие дисфункции эндотелия является одним из ключевых патогенетических звеньев формирования тяжелых и осложненных форм гриппа А H1N1pdm09 у детей.

**Ключевые слова:** грипп, пневмония, дети, дисфункция эндотелия.

#### Abstract

**The objective:** examine markers of endothelial activation in complicated and uncomplicated forms of influenza in children.

**Materials and methods.** The method of ELISA carried out in serum study in 114 children with uncomplicated influenza A H1N1pdm09 and 87 children with pneumonia associated with influenza virus A H1N1pdm09 some markers characterizing the endothelial dysfunction.

**Results of research.** It was found that the figures nitroxide producing endothelial function, the content of endothelin, von Willebrand factor antigen and functional activity in the serum of patients with a mild form of influenza A H1N1pdm09 not differ from the control values. Levels of endothelin, nitric oxide metabolites, von Willebrand factor antigen and functional activity were increased in children with development of severe and complicated course of influenza A H1N1pdm09, maximizing in severe viral and bacterial pneumonia.

**Conclusion.** The development of endothelial dysfunction is a key pathogenesis links the formation of heavy and complicated forms of influenza A H1N1pdm09 children.

**Key words:** influenza, pneumonia, children, endothelial dysfunction.

#### Введение

Исследования последних лет расширили представления о сосудистом эндотелии как об анатомическом образовании, и с позиции современной фундаментальной медицины эндотелий рассматривается как активная метаболическая система, поддерживающая сосудистый гомеостаз путем осуществления разнообразных функций (модуляция сосудистого тонуса, регуляция хемотаксических, репаративных и воспалительных процессов в ответ на локальное повреждение, формирование внеклеточного матрикса) [1]. Данные функции эндотелий осуществляет путем сбалансированного синтеза и выделения ряда биологически активных соедине-

ний, наибольшее значение среди которых имеют оксид азота (NO), простагландин и эндотелин.

По мере расширения традиционных взглядов на сосудистый эндотелий в клинической медицине появился и укрепился термин «эндотелиальная дисфункция», под которым понимают неадекватное образование в эндотелии различных биологически активных веществ [2]. При этом нарушается нормальное соотношение вазодилататорных и вазоконстрикторных веществ, обеспечивающих сосудистый тонус, а также изменяется дисбаланс факторов, усиливающих или тормозящих сосудисто-тромбоцитарный гомеостаз, свертываемость крови и фибринолиз [3, 4]. Установлено, что основными лабораторными маркерами

эндотелиальной дисфункции являются снижение секреции NO, простаглицина и увеличение синтеза эндотелина-1 [5]. К существенным факторам, активизирующим эндотелиальные клетки, относят изменение скорости кровотока, тромбоцитарные факторы, циркулирующие нейrogормоны (катехоламины, брадикинин и пр.), гипоксию. Принимая во внимание широкий спектр причин, приводящих к изменению нормального функционирования сосудистого эндотелия, на сегодняшний момент удалось установить, что эндотелиальная дисфункция является неизменным патогенетическим звеном широкого круга заболеваний. Ее предопределяющее значение убедительно показано в развитии кардиоваскулярной патологии, сахарного диабета, заболеваний гепатобилиарной системы, хронических гломерулонефритов, гестозов беременных и других заболеваний. Исследование эндотелиальной дисфункции не могло не затронуть инфекционную патологию, учитывая патогенетические механизмы формирования этой группы заболеваний с нарушениями гемостазиологических реакций, иммунитета, развитием синдрома системной воспалительной реакции при генерализации инфекционного процесса [6].

При этом особый интерес представляют возбудители инфекций, обладающие не только опосредованным воздействием на сосудистый эндотелий, но и способные оказывать прямое эпителиотропное воздействие. Так, во время последней крупной вспышки гриппа, обусловленной вирусом А H1N1pdm09, продемонстрировано его прямое эпителиотропное воздействие, не свойственное иным штаммам вируса гриппа, в том числе с высоким пандемическим потенциалом [7]. Данный факт убедительно доказан при изучении гриппа А H1N1pdm09 у взрослого контингента населения, в том числе и в случае формирования вторичной вирусно-бактериальной пневмонии с синдромом острого повреждения легких [8, 9]. В то же время у детей значимость маркеров дисфункции эндотелия в патогенезе острых респираторных вирусных инфекций остается малоизученной.

**Цель исследования** — изучить маркеры активации эндотелия при осложненных и неосложненных формах гриппа у детей.

### Материалы и методы

В исследование включены дети ( $n = 201$ ) с гриппом А H1N1pdm09 (сезон октябрь — декабрь 2009 г.), рандомизированные в две группы. Первую группу составили 114 детей с неосложненным гриппом. Диагноз гриппа А H1N1 pdm09 устанавливался на основании эпидемиологического анамнеза, комплекса характерных клинических симптомов и в большинстве случаев (98%) верифицировался путем обнаружения РНК вируса в назофарингеальных мазках методом полимераз-

ной цепной реакции (ПЦР). У 2% больных диагноз верифицирован с помощью реакции торможения гемагглютинации в парных сыворотках с нарастанием титра антител к вирусу гриппа А H1N1 pdm09 в 4 и более раза в динамике. 87 детей с развившейся внебольничной вторичной вирусно-бактериальной пневмонией на фоне гриппа А H1N1 pdm09 объединены во вторую клиническую группу.

Формирование групп больных осуществляли в соответствии с классификацией гриппа у детей, предложенной В.Ф. Учайкиным (2001) [10], достоверных критериев пневмонии, предложенных А.Г. Чучалиным и соавт. (2011) [11] и модифицированной шкалой тяжести внебольничных пневмоний у взрослых (2007) [12]. Проводимое бактериологическое исследование мокроты/мазка из ротоглотки у детей с пневмонией выявляло следующий микробный пейзаж: *Staphylococcus aureus* (27,3%), стрептококковую флору (40%), редко встречались — *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*. Группой сравнения для второй клинической группы служили 50 детей с внебольничной пневмонией в постпандемический период. Дети с атипичной этиологией внебольничной пневмонии (микоплазменная, хламидийная) из данной группы исключались.

Клиническая характеристика больных представлена в таблице 1.

Контрольную группу составили 20 здоровых детей, сопоставимых по возрасту и полу с исследуемыми клиническими группами.

В качестве маркеров дисфункции эндотелия методом твердофазного иммуноферментного анализа (иммуноферментный анализатор «Expert 96») в сыворотке крови определяли концентрацию эндотелина (1-21) с использованием наборов фирмы «BIOMEDICA GROUP» (Германия); нитрита (NO<sub>2</sub>-), нитрата (NO<sub>3</sub>-) и общего нитрита (NO<sub>2</sub>/NO<sub>3</sub>-) — с помощью реактивов фирмы «BCM Diagnostics» (США); содержание антигена фактора фон Виллебранда (vWF) и исследование активности vWF, применяя наборы фирм Technoclone (Австрия) и Axis-Shield (Норвегия) соответственно. Количественное содержание нитрита, нитрата и общего нитрита выражали в мкмоль/л, vWF антигена — в U/мл, активность vWF — в процентах (%).

Полученные данные подвергали статистической обработке с помощью программы «BIOSTAT». Количественные показатели выражали в виде среднего значения (Me) и стандартного отклонения (SD). Достоверность различий между двумя независимыми совокупностями оценивали с помощью критерия Манна — Уитни. Различия показателей считали достоверными при  $p \leq 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Показатели исследуемых маркеров активации эндотелия у детей при неосложненном течении гриппа А H1N1pdm09 представлены в таблице 2.

Таблица 1

## Клиническая характеристика больных

Группы обследуемых	n	Возраст, мес.	Пол (абс.ч./ %)	
			Мальчики	Девочки
I клиническая группа	114		63 (55,3%)	51 (44,7%)
Грипп А H1N1pdm09 легкой степени тяжести	40	38,5±8,7	27 (67,5%)	13(32,5%)
Грипп А H1N1pdm09 средней степени тяжести	56	56,5±8,7	29 (51,8%)	27 (48,2%)
Грипп А H1N1pdm09 тяжелой степени тяжести	18	59,3±8,2	7 (38,9%)	11 (61,1%)
II клиническая группа	87		53 (60,9%)	34 (39,1%)
Внебольничная пневмония нетяжелая как осложнение гриппа А H1N1pdm09	67	19,98±1,6	43(64,2%)	24 (35,8%)
Внебольничная пневмония тяжелая как осложнение гриппа А H1N1pdm09	20	21,35±4,8	10 (50%)	10 (50%)
Группа сравнения (внебольничная пневмония):	50			
— пневмония нетяжелая	35	21,6±3,1	21 (60%)	14 (40%)
— пневмония тяжелая	15	19,73±3,6	9 (60%)	6 (40%)

Таблица 2

## Маркеры активации эндотелия у больных при неосложненном гриппе АH1N1pdm09, Me±SD

Показатель	Контроль, n = 20	Грипп А H1N1pdm09 легкой степени, n = 40	Грипп А H1N1pdm09 средней степени, n = 56	Грипп А H1N1pdm09 тяжелой степени, n = 18
Эндотелин-1, фмоль/л	0,6±0,4	0,57±0,4	0,57±0,4	1,43±0,5
p		0,785	0,774	0,0001
p1			1,000	0,0001
p2				0,0001
NO2-, мкмоль/л	5,5±2,1	5,3±1,4	5,4±1,4	17,45±3,3
p				0,0001
p1		0,622	0,827	0,0001
p2			0,731	0,0001
NO3-, мкмоль/л	26,9±0,4	26,3±8,6	26,9±8,4	53,3±15,9
p				0,0001
p1		0,757	1,000	0,0001
p2			0,733	0,0001
NO2-/NO3-, мкмоль/л	33,7±8	36,8±9,7	36,8±9,5	66±18,1
p		0,222	0,197	0,0001
p1			1,000	0,0001
p2				0,0001
vWF, %	63,1±12,9	63,5±12,4	64±11,1	128,4±40,5
p		0,908	0,766	0,0001
p1			0,836	0,0001
p2				0,0001
vWFAg, U/мл	0,52±0,2	0,57±0,3	0,53±0,3	1,4±0,3
p		0,504	0,890	0,0001
p1			0,521	0,0001
p2				0,0001

p — статистическая значимость различий с контролем; p1 — статистическая значимость различий с группой при легком течении гриппа; p2 — статистическая значимость различий с группой при среднетяжелом течении гриппа.

Изучая маркеры дисфункции эндотелия у детей при неосложненном гриппе, выявили, что изменение деятельности сосудистого эндотелия на-

блюдалось исключительно у больных с тяжелыми вариантами гриппа А H1N1pdm09. Так, увеличение синтеза эндотелина в этих случаях происходи-

ло более чем в два раза по сравнению с контрольными значениями и аналогичными значениями при нетяжелых вариантах пандемического гриппа ( $p=0,0001$ ). При этом необходимо отметить, что увеличенный уровень эндотелина рассматривается как верифицированный маркер дисфункции эндотелия при различных патологических состояниях, так как его синтез (в отличие от двух других изученных нами показателей — NO и vWF) не происходит в нормальных условиях, и его концентрация резко повышается при стимуляции эндотелия в ответ на гипоксию, ишемию и острый стресс. Кроме того, выделение эндотелина резко возрастает под воздействием провоспалительных цитокинов (интерлейкина-1 $\beta$ , фактора некроза опухоли). Ранее нами показано, что тяжелые формы гриппа A H1N1pdm09 у детей характеризуются гиперпродукцией провоспалительных цитокинов, что согласуется с данными литературы по стимуляторам секреции эндотелина [13]. Эндотелин является мощным вазоконстрикторным фактором, изменяет сосудисто-тромбоцитарный гемостаз, поэтому увеличение его уровня может, наряду с иными факторами, обуславливать развитие гемодинамических и гемостазиологических нарушений, характерных для тяжелых форм гриппа.

Анализ нитрооксидпродуцирующей функции эндотелия при неосложненных формах гриппа продемонстрировал аналогичные тенденции, что и эндотелин: уровни нитритов и суммарное содержание метаболитов оксида азота повышались при тяжелом течении гриппа A H1N1pdm09, не только по сравнению с контролем, но и в сопоставлении с нетяжелыми формами течения инфекционного процесса. При этом известно, что эндотелин обладает антагонистическим действием в отноше-

нии NO, а дисфункция эндотелия сопровождается уменьшением концентрации последнего [4]. Вероятно, что выявленная гиперпродукция NO может рассматриваться как защитная реакция в процессе инфекционного заболевания, не только направленная на элиминацию возбудителя, но и способная в последующем нивелировать пагубное воздействие повышенной секреции эндотелина со стимуляцией предшественников эндотелиальных клеток под воздействием высокого содержания оксида азота и обеспечивая тромборезистентность сосудистой стенки [1, 4].

Повышенное содержание антигена vWF (vWF, связанный с фактором VII; образуется эндотелиоцитами) и увеличение функциональной активности этого фактора (характеризует степень взаимодействия с тромбоцитарным гликопротеином Ib) свидетельствовали о развитии адгезионной дисфункции эндотелия при пандемическом гриппе у детей с тяжелым его течением. Содержание антигена vWF превышало показатели контроля, а также соответствующие значения группы больных с нетяжелыми формами гриппозной инфекции более чем в 2 раза. Аналогичная динамика выявлена и при определении активности vWF. В остальных исследуемых группах содержание антигена vWF и функциональная активность vWF не отличалось от показателей контроля. Следовательно, повышение уровня и активности vWF в крови свидетельствует о стимуляции или повреждении эндотелия под воздействием вируса гриппа с нарушением функционирования системы гемостаза при тяжелом течении инфекционного процесса.

Более значимые изменения маркеров активации эндотелия обнаружены при осложненных формах гриппа A H1N1pdm09 (табл. 3).

Таблица 3

**Маркеры активации эндотелия у больных с осложненным гриппом A H1N1pdm09, Me $\pm$ SD**

Показатель	Контроль, n = 20	Пневмония вне сезона по гриппу		Пневмония при гриппе A H1N1pdm09	
		Нетяжелое течение, n = 35	Тяжелое течение, n = 15	Нетяжелое течение, n = 67	Тяжелое течение, n = 20
Эндотелин-1, фмоль/л	0,6 $\pm$ 0,4	0,5 $\pm$ 0,2	1,5 $\pm$ 0,5	1,4 $\pm$ 0,6	3,8 $\pm$ 1,7
p		0,221	0,0001	0,0001	0,0001
p1			0,0001		0,0001
p2				0,0001	0,0001
NO $_2^-$ , мкмоль/л	5,5 $\pm$ 2,1	5,6 $\pm$ 1	9,2 $\pm$ 1	16,7 $\pm$ 1,4	18,2 $\pm$ 2,1
p					
p1		0,812	0,0001	0,0001	0,0001
p2			0,0001	0,0001	0,0001
NO $_3^-$ , мкмоль/л	26,9 $\pm$ 0,4	28,1 $\pm$ 3,2	35,1 $\pm$ 2,6	55,1 $\pm$ 3,5	62,4 $\pm$ 16,4
p					
p1		0,102	0,0001	0,0001	0,0001
p2			0,0001	0,0001	0,0001
				0,0001	0,0001

Показатель	Контроль, n = 20	Пневмония вне сезона по гриппу		Пневмония при гриппе А H1N1pdm09	
		Нетяжелое течение, n = 35	Тяжелое течение, n = 15	Нетяжелое течение, n = 67	Тяжелое течение, n = 20
NO <sub>2</sub> -/NO <sub>3</sub> -, мкмоль/л	33,7±8	33,6±3,1	44,6±2,5	70,9±12	83,2±16,4
p		0,948	0,0001	0,0001	0,0001
p1			0,0001		0,0001
p2				0,0001	0,0001
vWF, %	63,1±12,9	68±9,6	79±9,9	134±20,3	146,5±18,1
p		0,115	0,0001	0,0001	0,0001
p1			0,0001		0,015
p2				0,0001	0,0001
vWFAg, U/мл	0,52±0,2	0,6±0,1	0,73±0,1	1,42±0,3	1,52±0,3
p					
p1		0,053	0,0001	0,0001	0,0001
p2			0,0001	0,0001	0,194
				0,0001	0,0001

p — статистическая значимость различий с контролем; p1 — статистическая значимость различий с тяжелым течением пневмонии внутри группы; p2 — статистическая значимость различий с соответствующей группой сравнения.

При этом изменение маркеров эндотелия у больных пневмонией зарегистрированы не только в период эпидемии гриппа А H1N1pdm09, но и в случае тяжелого течения пневмоний в постпандемический период. Так, уровень эндотелина при них превышал контрольные значения в 2,5 раза, нитритов — в 1,7 раза, нитратов и суммарного содержания метаболитов оксида азота — в 1,3 раза, антигена vWF — в 1,4 раза, а функциональная активность vWF повышалась по сравнению с нормой в 1,2 раза. В то же время нетяжелые формы пневмонии группы сравнения не сопровождалась подобными изменениями, и исследуемые маркеры активации эндотелия при них не отличались от контрольных показателей. При этом обнаружены и внутригрупповые статистически значимые отличия изучаемых маркеров активации эндотелия в группе сравнения ( $p = 0,0001$ ).

Пневмонии при гриппе А H1N1pdm09 сопровождались более значимыми изменениями маркеров активации эндотелия. Даже при нетяжелом течении пневмонии, ассоциированной с вирусом гриппа А H1N1pdm09, исследуемые показатели превышали контрольные значения: уровень эндотелина в этом случае повышался в 2,3 раза по сравнению с нормой, нитриты — в 3 раза, нитраты и суммарное содержание метаболитов оксида азота — в 2 раза, антиген vWF — в 2,7 раза, функциональная активность vWF — в 2 раза. При развитии тяжелой пневмонии у детей с гриппозной инфекцией исследуемые показатели повышались максимально и превышали контрольные значения в 6,3; 3,3; 2,5; 2,9 и 2,3 раза соответственно. Следовательно, выявлены и внутригрупповые статистически значимые от-

личия значений исследуемых маркеров активации эндотелия у больных с различной тяжестью течения пневмонии, ассоциированной с вирусом гриппа ( $p = 0,0001$ ). Кроме того, у больных с тяжелой пневмонией при гриппе обнаружено превышение относительно соответствующих показателей группы сравнения (тяжелая пневмония в постпандемический период), эндотелина — в 2,5 раза, нитритов — в 2 раза, нитратов и суммарного содержания метаболитов оксида азота — в 1,8 раза, антигена vWF — в 1,85 раза и функциональной активности vWF — в 2,1 раза. Хотя и у больных этой группы сравнения отмечены увеличенные уровни изучаемых маркеров эндотелия, что свидетельствует о неспецифичности используемых показателей в случае тяжелых инфекционных процессов.

Таким образом, тяжелые и осложненные вирусно-бактериальной пневмонией формы гриппа А H1N1pdm09 сопровождаются избыточной продукцией метаболитов оксида азота, увеличением концентрации эндотелина-1 и функциональной активности vWF, что является значимым патогенетическим фактором развития данных форм инфекции [14].

### Выводы

1. Показатели нитроксидпродуцирующей функции эндотелия, содержание эндотелина, антигена vWF и его функциональная активность в сыворотке крови у больных с нетяжелыми формами гриппа А H1N1pdm09 не отличаются от контрольных значений.

2. Уровни метаболитов NO, эндотелина, содержание антигена vWF и функциональная ак-



тивность vWF повышались у детей при развитии тяжелого и осложненного течения гриппа А H1N1pdm09, максимально увеличиваясь при тяжелых вирусно-бактериальных пневмониях.

#### Литература

1. Марков, Х.М. Молекулярные механизмы дисфункции сосудистого эндотелия / Х.М. Марков // Кардиология. — 2005. — № 12. — С. 62–72.
2. Endemann, D.H. Endothelial dysfunction / D.H. Endemann, E.L.Schiffrin // J. Am. Soc. Nephrol. — 2004. — Vol.15. — P. 1983–1992.
3. Verma, S. Fundamentals of endothelial dysfunction for the clinical cardiologist / S. Verma, T.J. Anderson // Circulation. — 2002. — Vol. 105. — P. 546–549.
4. Кузник, Б.И. Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии / Б.И. Кузник. — Чита : Экспресс-изд-во, 2010. — 832 с.
5. Эндотелиальная дисфункция при хронических гломерулонефритах у детей / Т.В. Сергеева [и др.] // Вестник российской АМН. — 2008. — № 12. — С. 10–14.
6. Система гемостаза и состояние эндотелия при инфекционной патологии / В.В. Малеев [и др.] // Инфекционные болезни. — 2009. — Т. 7, № 1. — С. 11–15.
7. Азаренок, А.А. Роль вируса гриппа и его поверхностных белков в развитии дисфункции эндотелия : автореф. дис. ... канд. биол. наук : 03.02.02 / Азаренок Анастасия Александровна. — СПб., 2014. — 29 с.
8. Повреждение эндотелия у больных пневмонией во время пандемии гриппа А H1N1 и возможность его коррекции [Электронный ресурс] / В.В. Горбунов [и др.] // Забайкальский медицинский вестник. — 2011. — №2. — С. 104–111. — Режим доступа: <http://medacadem.chita.ru/zmv> (дата обращения: 2 авг. 2016).
9. Ратникова, Л.И. Гемодинамические нарушения у больных гриппом и роль оксида азота в их развитии / Л.И. Ратникова, Е.В. Картополова // Инфекционные болезни. — 2012. — Т.10, № 4. — С. 27–30.
10. Учайкин, В.Ф. Диагностика, лечение и профилактика гриппа и острых респираторных заболеваний у детей : пособие для врачей / В.Ф. Учайкин. — М., 2001. — 16 с.
11. Внебольничная пневмония у детей: распространенность, диагностика, лечение и профилактика / Н.А. Геппе [и др.] ; под ред. А.Г. Чучалина. — М. : Оригинал-макет, 2011. — 64 с.
12. The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and Infectious Diseases Society of America / Bradley J.S. [et al.] // Clin. Infect. Dis. — Advance Access published August 30, 2011. — P. 1–52.
13. Мироманова, Н.А. Особенности продукции цитокинов у детей при различных вариантах течения гриппа / Н.А. Мироманова, А.М. Мироманов // Фундаментальные исследования. — 2014. — № 10 (6). — С. 1160–1165.
14. Мироманова, Н.А. Патогенетические особенности гриппа А H1N1pdm09 у детей : дис. ... д-ра мед. наук : 14.03.03 / Мироманова Наталья Анатольевна. — Чита, 2015. — 290 с.

#### References

1. Markov H.M. Molekuljarnye mehanizmy disfunkcii sosudistogo jendotelija / H.M. Markov // Kardiologija. — 2005. — №12. — S.62 – 72.
2. Endemann D.H. Endothelial dysfunction / D.H. Endemann, E.L.Schiffrin // J. Am. Soc. Nephrol. — 2004. — Vol.15. — P. 1983-1992.
3. Verma S. Fundamentals of endothelial dysfunction for the clinical cardiologist / S. Verma, T.J. Anderson // Circulation. — 2002. — Vol.105. — P. 546-549.
4. Kuznik B.I. Kletochnye i molekuljarnye mehanizmy reguljacii sistemy gemostaza v norme i patologii / B.I. Kuznik. — Chita : Jekspress-izd-vo, 2010. — 832 s.
5. Jendotelial'naja disfunkcija pri hronicheskikh glomerulonefritah u detej / T.V. Sergeeva [i dr.] // Vestnik rossijskoj AMN. — 2008. — №12. — S. 10-14.
6. Sistema gemostaza i sostojanie jendotelija pri infekcionnoj patologii / V.V. Maleev [i dr.] // Infekcionnye bolezni. — 2009. — T.7, № 1. — S. 11-15.
7. Azarenok A.A. Rol' virusa grippa i ego poverhnostnykh belkov v razvitii disfunkcii jendotelija : avtoref. dis. ... kand. biol. nauk : 03.02.02 / Azarenok Anastasija Aleksandrovna. — SPb., 2014. — 29 s.
8. Povrezhdenie jendotelija u bol'nyh pnevmoniej vo vremja pandemii grippa A H1N1 i vozmozhnost' ego korrekcii [Elektronnyj resurs] / V.V. Gorbunov [i dr.] // Zabajkalskij medicinskij vestnik. — 2011. — №2. — S. 104-111. — Rezhim dostupa: <http://medacadem.chita.ru/zmv> (data obrashhenija: 2 avg. 2016).
9. Ratnikova L.I. Gemodinamicheskie narushenija u bol'nyh grippom i rol' oksida azota v ih razvitii / L.I. Ratnikova, E.V. Kartopolova // Infekcionnye bolezni. — 2012. — T.10, № 4. — S. 27-30.
10. Uchajkin V.F. Diagnostika, lechenie i profilaktika grippa i ostrykh respiratornykh zabolevanij u detej : posobie dlja vrachej / V.F. Uchajkin. — M., 2001. — 16 s.
11. Vnebol'nichnaja pnevmonija u detej: rasprostranennost', diagnostika, lechenie i profilaktika / Geppe N. A. [i dr.]; pod red. A.G. Chuchalina. — M. : Original-maket, 2011. — 64 s.
12. The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and Infectious Diseases Society of America / Bradley J.S. [et al.] // Clin. Infect. Dis. — Advance Access published August 30, 2011. — P. 1-52.
13. Miromanova N.A. Osobennosti produkcii citokinov u detej pri razlichnykh variantah techenija grippa / N.A. Miromanova, A.M. Miromanov // Fundamental'nye issledovaniya. — 2014. — № 10 (6). — S. 1160-1165.
14. Miromanova N.A. Patogeneticheskie osobennosti grippa A H1N1pdm09 u detej : dis. ... d-ra med. nauk : 14.03.03 / Miromanova Natal'ja Anatol'evna. — Chita, 2015. — 290 s.

#### Авторский коллектив:

Мироманова Наталья Анатольевна — заведующая кафедрой детских инфекций Читинской государственной медицинской академии, д.м.н., доцент; тел.: 8(3022)39-51-48, e-mail: [detinf-chita@mail.ru](mailto:detinf-chita@mail.ru)

Мироманов Александр Михайлович — заведующий кафедрой травматологии и ортопедии Читинской государственной медицинской академии, д.м.н., доцент; тел.: 8(3022)41-11-18, e-mail: [miromanov\\_a@mail.ru](mailto:miromanov_a@mail.ru)